

海馬 CA3 領域のモデル化とその周期的シナプス入力に対する応答

立野勝巳

九州工業大学大学院, 情報システム専攻

林初男

九州工業大学, 情報工学部, 電子情報工学科

石塚智

九州大学, 歯学部, 生理学教室

1 はじめに

脳は環境の変化に応じて, 多様な応答を示す. これは, 状況にあった行動を起こすことであり, 考えることである. また, その行動は環境の要因だけでなく, それまでの個人の経験に基づいていることも多い. さらに, 同じ状況においても, 同じ行動を行うとは限らない. これは, 脳が非線形な現象であることに基づいていると考えられる. 脳から抽出される振動パターンは非常に複雑である. 既に, 脳の活動の複雑さにカオス現象が関わっていることが明らかにされている [8].

脳の情報処理のメカニズムを考察するために, これまで様々な神経回路網モデルが構築され, 検討されてきた. しかしながら, これらのモデルは数学的取扱を容易にするために, ニューロンモデルは抽象化され, 本来のニューロンの神経活動が再現されておらず, 脳のダイナミクスを反映するには不十分である. 例えば, その放電パターンの分岐である. これまでのニューロンモデルは静止ニューロンを対象としているため, 発火頻度の変化だけで, その振舞を十分に再現しているように見えるが, 現実には自発放電ニューロンが存在し [7][10], その放電パターンはバイアス電流やシナプス入力によって多様な変化を示す [7]. 神経回路網モデルに自発放電ニューロンモデルのような多様なダイナミクスを示すニューロンモデルを用いることにより, 脳の特徴的な振動を再現することが期待できる. このとき, Hodgkin-Huxley タイプのニューロンモデルを抽象化せずを用いることによって, 現実の神経回路と直接対応がつくモデルが構築できる.

HH タイプの方程式を用いて, 神経回路網モデルを構築したものに Barkai らの piriform cortex のモデルがある [1]. 彼らは HH タイプのモデルを用いながらも, 従来通りの連想記憶メモリを構成できることを示している. このモデルでは cholinergic suppression を利用して, 連想記憶のメカニズムを再現している. cholinergic suppression は海馬でも観測されているので, 同じような構成をすれば, 海馬での連想記憶が可能であろう. しかし, このモデルは従来と同じく, 空間的記憶に基づいており, 発火したニューロンの場所のパターンが記憶であるとみなしている. この根本的な考え方は, やはり, 静的なモデルであり, そのダイナミクスが反映されていない. 部位によっては, 固定空間への情報の蓄積による記憶も考えられるが, 海馬, 特に CA3 は非常に活性度が高く, 空間的な記憶とは考えにくい部位である. これらの部位に対しては, その動的活動にも注目しなければならない.

本研究で構成した神経回路網は rat の海馬 CA3 を対象としている. 海馬は主に CA1, CA3, 歯状回からなっており (図 1), 短期記憶やその長期記憶への移行に関連していると考えられている部位である. また, 海馬は θ リズムや δ リズムのような特徴的な振動を示す部位であり, この特徴的な振動が海馬の機能と関連していると考えられている. 海馬の機能とそのダイナミクスの関係をモデルからのアプローチにおいて知るためには, 海馬の特徴的な振動を再現するモデルを作る必要がある. そこで, 本研究では, 錐体細胞の分岐を再現する Hodgkin-Huxley タイプのニューロンモデルを用いた. さらに, これらのモデルを相互興奮, 相互抑制といった脳の基本結合に沿って結合することで, 現実の海馬 CA3 の活動を再現するモデルを構築した.

本研究で構築した神経回路網モデルは, 海馬の θ リズムや δ リズムを再現するものであり, 周期的シナプス刺激に対しても, 実験で得られた応答をよく再現するモデルであった.

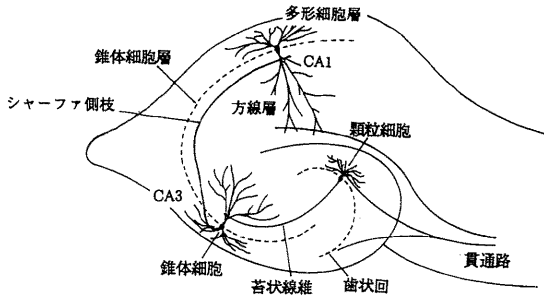


図 1: 海馬体の構造. 主に歯状回, CA3, CA1 からの. 内嗅野からの投射は, CA1 への直接の経路と歯状回, CA3 を経由して CA1 へ投射する経路がある.

2 モデルの構成

CA3 には錐体細胞以外にご細胞やシャンデリア細胞などが存在し、互いに興奮性、抑制性に結合しあっている。特に、バスケット細胞は錐体細胞を抑制する働きを持っており、錐体細胞の活動を左右するニューロンである。基本的に CA3 は錐体細胞間の相互興奮結合と抑制性ニューロンを介した抑制結合からなっている [2]。錐体細胞のダイナミクスを再現するモデルとバスケット細胞モデルを CA3 の基本回路に沿って結合し、神経回路網モデルを構築した。

2.1 錐体細胞モデル

錐体細胞モデルは Traub らの 19 コンパートメントからなる錐体細胞モデル [15] を細胞体の 1 コンパートメントで再現するように修正したモデルである。修正点はまず、電流-電圧特性に定常負性抵抗を与え、自発放電を生じるようにしたことである。閾値の低いカルシウム電流 $g_{Ca_{low}}$ [4] を加えることにより、定常負性抵抗を実現した。2 つ目に、樹上突起での発火に伴う、樹上突起から細胞体へのカルシウム電流の流入を考慮した。樹上突起からのカルシウムの流入はなだらかに変化すると考えられるので、カルシウムチャネル g_{Ca} の時定数を伸ばすことにより再現した。3 つ目に、カルシウムチャネルの修正により、細胞内のカルシウム濃度が高くなったので、カルシウム濃度の効果を減少させるため、カルシウム濃度依存の速度変数 q のカルシウム濃度の作用する閾値を高くした。さらに、スケーリング定数 ϕ を小さくした。修正した方程式を以下に示す。また、各速度変数に関しては、表 1 にまとめた。

$$C_m \frac{dV}{dt} = g_{Na} m^2 h (V_{Na} - V) + g_{Ca} s^2 r (V_{Ca} - V) + g_{Ca_{low}} s_{low}^2 r_{low} (V_{Ca} - V) + g_{K_{DR}} n (V_K - V) + g_{K_A} a b (V_K - V) + g_{K_{AHP}} q (V_K - V) + g_{K_C} c * \min(1, \frac{\chi}{250}) (V_K - V) - g_L V + g_{Emf} (V_{ep} - V) + I_{in} \quad (1)$$

$$\frac{dz}{dt} = \alpha_z (1 - z) - \beta_z z \quad (2)$$

$$\frac{d\chi}{dt} = -\phi I_{Ca} - \beta_\chi \chi \quad (3)$$

ここで、 $z, m, h, s, r, s_{low}, r_{low}, n, a, b, q, c, C_m$: 膜容量, V : 膜電位, g_{Na} : ナトリウムイオンチャネルコンダクタンス, g_{Ca} : カルシウムイオンチャネルコンダクタンス, $g_{Ca_{low}}$: 閾値の低いカルシウムイオンチャネルコンダクタンス, $g_{K_{DR}}$: 遅延整流カリウムコンダクタンス, g_{K_A} : A 型カリウムコンダクタンス, $g_{K_{AHP}}$: 過分極後に発生するカルシウム濃度依存性カリウムコンダクタンス, g_{K_C} : カルシウム濃度依存性カリウムコンダクタンス, g_L : 洩れコンダクタンス, χ : カルシウム濃度。

錐体細胞モデルは、直流バイアス電流を与えると、図 2 に示すように、バースト放電 ($I_{in} = 0.0nA$) からカ

オス放電 ($I_{in} = 0.27\text{nA}$), ビート放電 ($I_{in} = 0.4\text{nA}$) へと分岐する. この放電パターンの分岐は, 現実の錐体細胞のダイナミクスをよくに再現している.

さらに, 錐体細胞モデルに平均電場シナプスコンダクタンス g_{Emf} を与えた. 海馬は中隔からの cholinergic 入力により, その活性度が調整されている. このことを考慮し, 平均的な興奮性シナプス電流の変化として, g_{Emf} を与えた. g_{Emf} の増減は, 神経回路網モデルの活性度の上下に相当する.

表 1: 錐体細胞の速度定数

変数	条件	α	β
m		$\frac{0.32 \cdot (13.1 - V)}{\exp((13.1 - V)/4.0) - 1.0}$	$\frac{0.28 \cdot (V - 40.1)}{\exp((V - 40.1)/5.0) - 1.0}$
h		$0.128 \cdot \exp(\frac{17.0 - V}{18.0})$	$\frac{4.0}{1.0 + \exp((40.0 - V)/5.0)}$
s		$\frac{0.2}{1.0 + \exp(-0.072 \cdot (V - 65.0))}$	$\frac{0.0025 \cdot (V - 51.1)}{\exp((V - 51.1)/5.0) - 1.0}$
r	$V > 0.0$ $V \leq 0.0$	$\frac{1600.0}{\exp(-V/20.0)}$ 0.000625	$\frac{0.005 - \alpha_r}{8.0}$ 0.0
s_{low}		$\frac{1.5}{1.0 + \exp(-0.072 \cdot (V - 25.0))}$	$0.02 \cdot (V - 11.1)$
r_{low}	$(V + 40.0) > 0.0$ $(V + 40.0) \leq 0.0$	$\frac{200.0}{\exp(-(V + 40.0)/20.0)}$ 0.005	$0.005 - \alpha_{r_{low}}$ 0.0
n		$\frac{0.016 \cdot (35.1 - V)}{\exp((35.1 - V)/5.0) - 1.0}$	$0.25 \cdot \exp(\frac{20.0 - V}{40.0})$
a		$0.02 \cdot \frac{13.1 - V}{\exp((13.1 - V)/10.0) - 1.0}$	$0.0175 \cdot \frac{V - 40.1}{\exp((V - 40.1)/10.0) - 1.0}$
b		$0.0016 \cdot \exp(-\frac{V + 13.0}{18.0})$	$\frac{0.05}{1.0 + \exp((10.1 - V)/5.0)}$
q	$(\chi - 140) \leq 0.0$ $0.0 < 0.00002 \cdot (\chi - 140) < 0.01$ $0.00002 \cdot (\chi - 140) \geq 0.01$	0.0 $0.00002 \cdot (\chi - 140)$ 0.01	0.001
c	$V \leq 50.0$ $V > 50.0$	$\frac{\exp((V - 10.0)/11.0 - (V - 6.5)/27.0)}{18.975}$ $2.0 \cdot \exp(\frac{6.5 - V}{27.0})$	$2.0 \cdot \exp(\frac{6.5 - V}{27.0}) - \alpha_c$ 0.0

2.2 バスケット細胞モデル

バスケット細胞は, 錐体細胞とは形状やダイナミクスが異なっている. いわゆる, 静止ニューロンである. 外部入力に応じて神経活動を行い, 錐体細胞を抑制する働きを持っている.

バスケット細胞モデルの方程式は,

$$C_m \frac{dV}{dt} = g_{Na} m^3 h (V_{Na} - V) + g_{KDR} n^4 (V_K - V) - g_L V + I_{in} \quad (4)$$

$$\frac{dz}{dt} = \alpha_z (1 - z) - \beta_z z \quad (5)$$

である. ここで, $z: m, h, n$. g_{Na} : ナトリウムイオンチャネルコンダクタンス, g_{KDR} : カリウムイオンチャネルコンダクタンス, g_L : 洩れコンダクタンス. 基本的に錐体細胞のナトリウムチャネルとカリウムチャネルだけから構成した Hodgkin-Huxley タイプのモデルであるが, その時定数, 膜容量, 活動電位の幅を現実には合うように調整した. バスケット細胞モデルの速度変数は表 2 にまとめた.

表 2: バスケット細胞の速度定数

変数	α	β
m	$\frac{0.64 \cdot (13.1 - V)}{\exp((13.1 - V)/4.0) - 1.0}$	$\frac{0.56 \cdot (V - 40.1)}{\exp((V - 40.1)/5.0) - 1.0}$
h	$\frac{0.128 \cdot \exp((17.0 - V)/18.0)}{0.65}$	$\frac{4.0}{0.65 \cdot (1.0 + \exp((40.0 - V)/5.0))}$
n	$\frac{0.016 \cdot (16.1 - V)}{0.65 \cdot (\exp((16.1 - V)/5.0) - 1.0)}$	$\frac{0.25 \cdot \exp((1.0 - V)/40.0)}{0.65}$

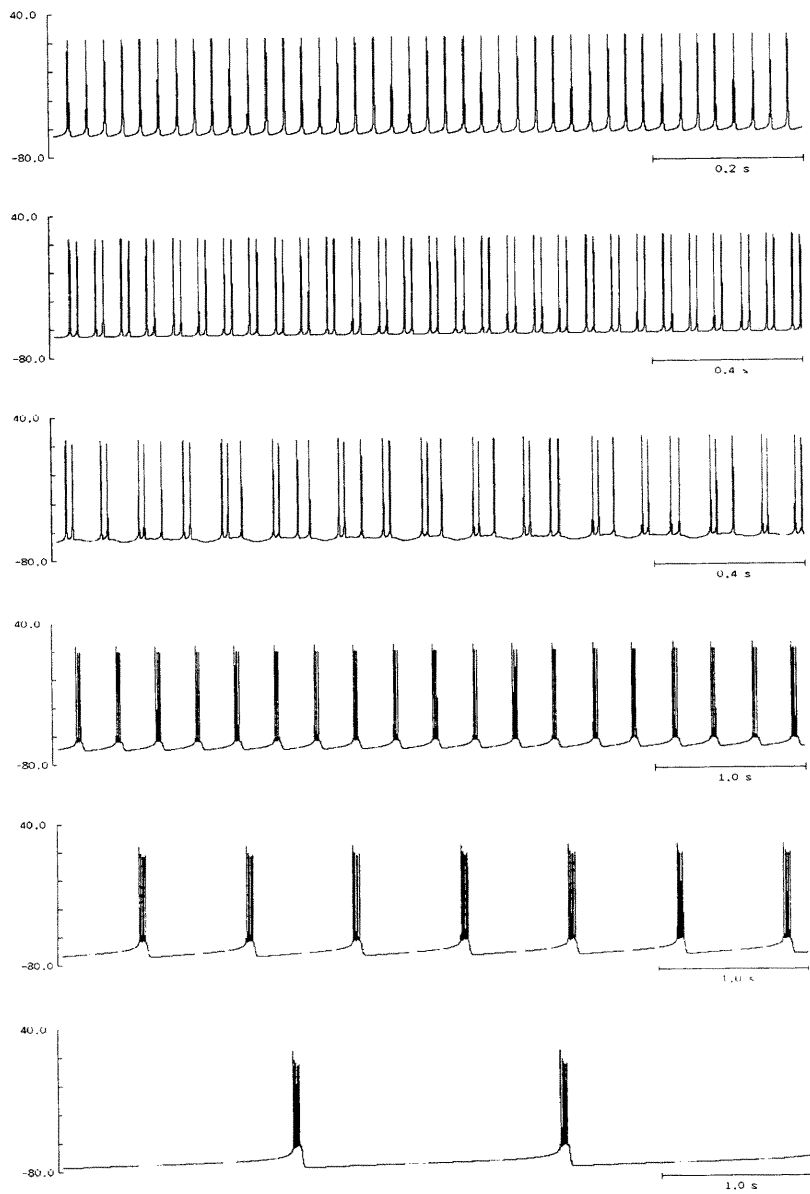


図 2: 直流バイアス電流による錐体細胞モデルの分岐. バイアス電流は上から順に 0.4.0.3.0.27.0.2.0.1.0.0 nA である. バイアス電流の大きくすると, バースト放電から, カオス, ビート放電へと分岐する. 縦軸は膜電位で, 単位は mV である.

2.3 神経回路網の構成

図 3(a) に示すように、256 個の錐体細胞モデルを 16×16 の格子点上に並べ、●の位置にバスケット細胞モデルを配置した。

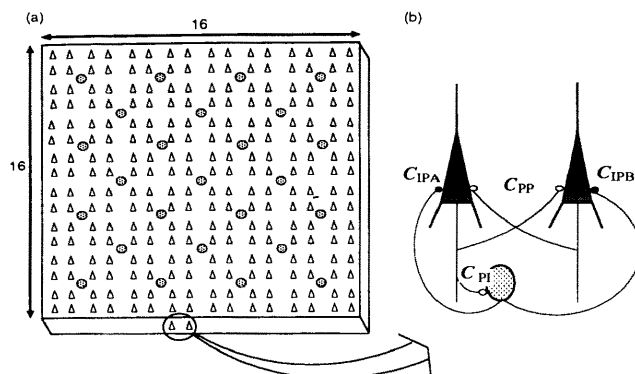


図 3: 錐体細胞モデルとバスケット細胞モデルの結合パターン。(a) 錐体細胞モデルとバスケット細胞モデルの配置. \triangle は錐体細胞, \bullet はバスケット細胞. (b) 錐体細胞モデルとバスケット細胞モデルの基本結合. \circ : 興奮性結合, \bullet : 抑制性結合.

錐体細胞モデルとバスケット細胞モデルの基本結合は図 3(b) に示した. 錐体細胞モデル間には興奮性に、錐体細胞からバスケット細胞へも興奮性に結合した. バスケット細胞から錐体細胞へは抑制性に結合した. 錐体細胞間の結合は格子上の 2 番目に近い点までとした. バスケット細胞はそれが存在している近傍の 4×4 の錐体細胞から興奮性入力を受け、同じ領域の錐体細胞を抑制するように結合した.

2.4 シナプス結合

シナプス結合は以下の式で表される.

$$g_{syn} = C_{syn} * (\exp[-t/\tau_1] - \exp[-t/\tau_2]) \quad (6)$$

ここで, C_{syn} : シナプス結合の重み, τ : 時定数. 時定数 τ は各結合ごとに Miles らの報告 [12] に合うように調整した (表 3). 抑制性シナプス結合の逆転電位は, $GABA_A$ を想定して $-70mV$ とした. 伝搬遅延は全ての結合において, $1ms$ 一定とした.

表 3: シナプス結合のパラメタ

	P→P	P→B	B→P
結合の種別	興奮性	興奮性	抑制性
逆転電位 (mV)	-10.0	-10.0	-70.0
時定数 (ms)	$\tau_1:3.0, \tau_2:2.0$	$\tau_1:1.0, \tau_2:0.5$	$\tau_1:3.0, \tau_2:2.0$

ただし, P: 錐体細胞モデル, B: バスケット細胞モデルである.

3 観測量

神経回路網モデル全体の活動を観測するために、ラスタ表示を用いた。ラスタ表示 (図 5(a)~8(a)) は、図 3(a) に示した左上の錐体細胞モデルから横に番号を振り、それを縦に一列に並べ、横軸に時間を取り、ニューロンが発火した時間に点を打ったものである。これによって、神経回路網モデル全体の発火の様子を知ることができる。ニューロンモデルの細胞内電位記録の振動については、神経回路網モデル中心の 120 番の錐体細胞モデルに注目し、その放電パターンを観測した。

このような神経回路網を構築した場合、各ニューロンの活動を観測するよりも、局所的なニューロン集団の活動を反映した量を用いることが有効な場合がある。実際、林、石塚は海馬スライスの CA3 において、細胞外電位記録を用いて、周期的シナプス入力に対する CA3 領域の応答のダイナミクスを明らかにしている [8]。そこで、ここではニューロン集団の活動を反映した量として、フィールド電流を定義した。フィールド電流は、細胞外に電極を置いたことを想定し、電極周囲のニューロンに対するシナプス電流の和を求めたものである。したがって、電極周囲のニューロン集団が同期して活動を起こすと、フィールド電流の立上りは速く、振幅は大きくなる。つまり、ニューロン集団の同期、非同期を反映した量である。フィールド電流は

$$\sum_i \frac{1}{R_i} I_{syn,i} \quad (7)$$

より求めた。電極からニューロンモデルまでの距離 R の逆数を係数として与えた。 $I_{syn,i}$ は i 番のニューロンへのシナプス電流である。本研究では、神経回路網モデルの中心に電極を置き、その周囲の 16 個の錐体細胞集団へのシナプス電流の和を求めた。

4 結果

4.1 C_{PP} と C_{IP} をパラメタとした場合の応答

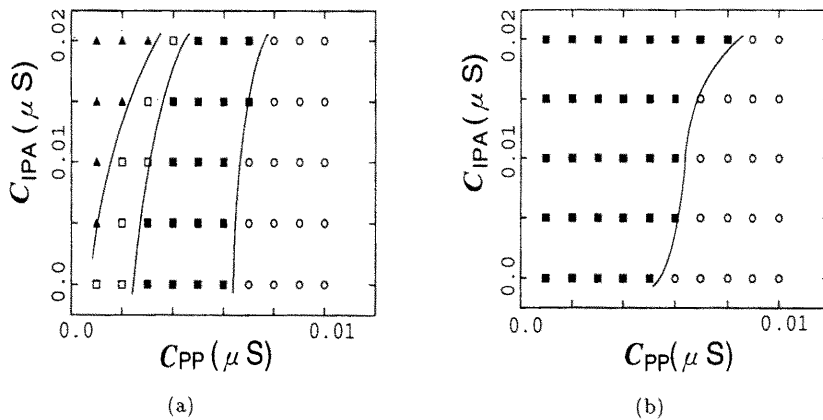


図 4: 錐体細胞モデル間の興奮性結合とバスケット細胞モデルからの抑制性の結合をパラメタとした相図。(a) $g_{Emf} = 0.005 \mu S$, (b) $g_{Emf} = 0.0025 \mu S$. \blacktriangle : 高周波振動, \square : θ 様リズム, \blacksquare : 不規則振動, \circ : てんかん様リズム. g_{Emf} を大きくすることにより, θ 様リズムと高周波振動が得られた. C_{PI} は $0.02 \mu S$.

錐体細胞モデル間の興奮性結合とバスケット細胞モデルから錐体細胞モデルへの抑制性結合をパラメタとして相図を求めた。錐体細胞モデルからバスケット細胞モデルへの結合 C_{PI} は本実験を通して、 $0.02 \mu S$ 一定とした。結果として、図 5~8 に示すような 4 つの特徴的な振動が得られた。これらの応答を図 4 の相図にまとめた。

まず、図 5 に示した θ 様リズムが得られた。 θ 様リズムのフィールド電流の振動周波数は結合の強さにより多少異なるが、6~8Hz の周期的な振動であった。この振動は細胞外電位記録により得られる θ リズムに似ている。 θ 様リズムは図 4 に示したように、 $g_{Emf} = 0.005 \mu S$ の場合にしか生じなかった。これは g_{Emf} が大きい、つまり、神経回路網の活性が高い場合にしか θ 様リズムが生じないということである。海馬は中隔からの cholinergic 入力を受けており、活性レベルが調整されていると考えられている。つまり、中隔からの入力が高馬 CA3 の活性を上昇させ、 θ リズムを誘発すると考えられる。

また、図 6 のてんかん様リズムも得られた。てんかん様リズムは、図 6 に見られるように、空間的な同期が強く、振動周波数は 2.5Hz 以下であった。この振動は興奮性結合の強い領域において見られた (図 4)。この振動はパターンは、海馬スライス実験の灌流液にペニシリンを与えた場合に生じるてんかんリズムに類似した振動である。

図 7 は、不規則な振動を示している。図 7 で見ると、時々で発火のタイミングが一致しており、小さなクラスタを構成しているが、全体的にはその活動はばらばらで、不規則であった。細胞内記録やフィールド電流も不規則な振動であった。不規則振動領域は、てんかん様リズムを起こす程興奮性結合が強い領域 (図 4) で得られた。

さらに、図 8 のように、非常に高い周波数でビート放電を繰り返す領域も得られた。ビート放電の周波数は約 30Hz であった。海馬の高周波振動については、Buzsáki らが報告しているが [5]、その周波数は 200Hz 前後と高いので、この結果と対応するとは考えられない。

図 4 において、どちらの場合にでも不規則振動が生じているが、 g_{Emf} の大きい方が神経活動の活性が高く、発火頻度が高かった (not shown)。

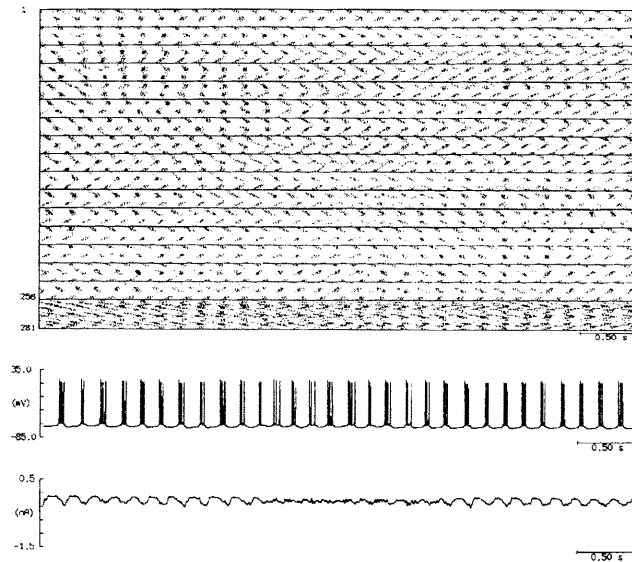


図 5: θ 様リズム。上から、ラスタ表示、細胞内電位、フィールド電流である。 g_{Emf} を大きくして初めて見られた振動パターンである。フィールド電流は 6~8Hz の周期的な振動を示した。細胞内記録は活動電位数が 2~3 のバースト放電の繰り返しであった。細胞内電位記録の単位は mV、フィールド電流は nA。

4.2 周期的シナプス刺激に対する応答

海馬スライスをを用い、苔状線維を周期的に刺激した場合の CA3 の応答を細胞外電位記録した相図が林らによって得られている [8]。このとき、CA3 のカオス応答も明らかにされている。本モデルにおいても、これら

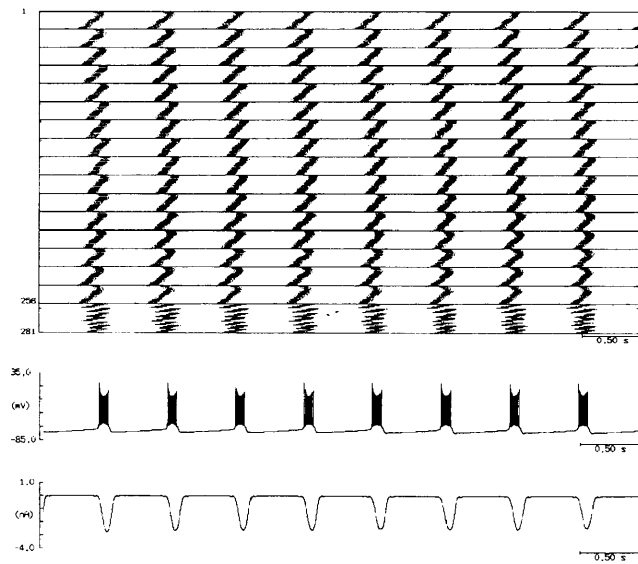


図 6: てんかん様リズム. 上から, ラスタ表示, 細胞内電位, フィールド電流である. 錐体細胞モデル間の興奮性結合の強いところで発生し, 空間的に非常に同期した放電が得られた. 振動周波数は 2.5Hz 以下であった. 細胞内電位記録の単位は mV, フィールド電流は nA.

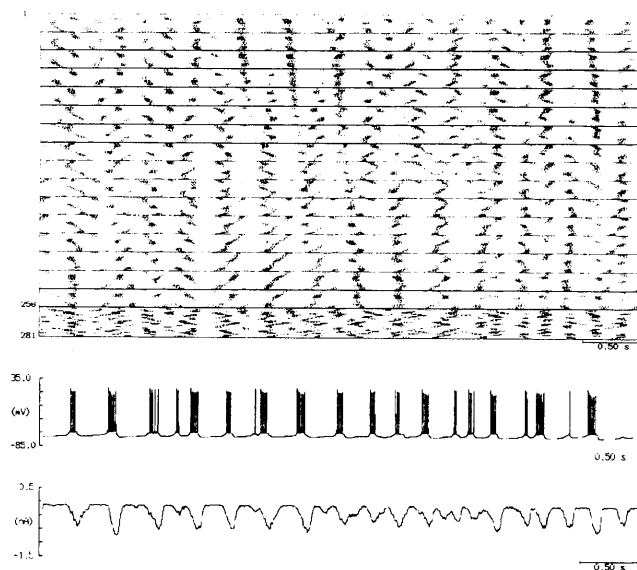


図 7: 不規則振動. 上から, ラスタ表示, 細胞内電位, フィールド電流である. θ 様リズムとてんかん様リズムの間で見られた. 時々小さなニューロン集団単位で同期した放電が見られるが, 全体的には非同期な放電を示した. 細胞内電位とフィールド電流も非周期的振動を示した. 細胞内電位記録の単位は mV, フィールド電流は nA.

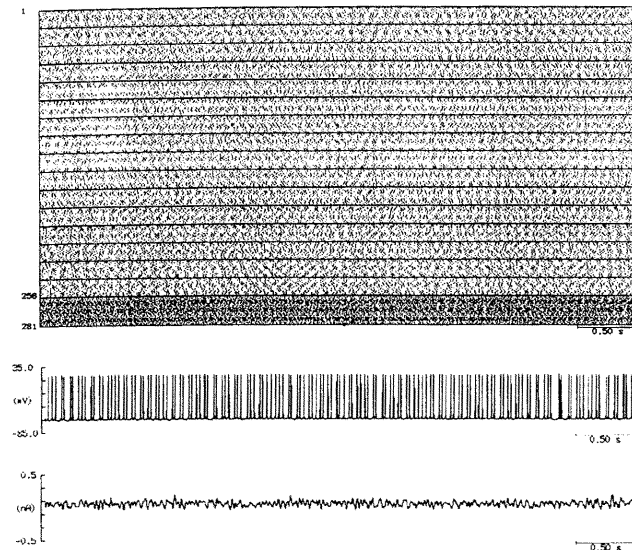


図 8: 高周波振動。上から、ラスタ表示、細胞内電位、フィールド電流である。非常に高頻度の放電を示した。細胞内電位は約 30Hz のビート放電であった。高周波振動は g_{Emf} が大きく、抑制性の結合が強い場合に見られた。細胞内電位記録の単位は mV、フィールド電流は nA。

のダイナミクスの再現性を確認した。

神経回路網モデルはてんかん様リズムを示す状態にし、錐体細胞層全体に周期的シナプス刺激を与えた。このときの自励振動周波数は約 1Hz であった。てんかん様リズムの状態にすることによって、空間的な同期が取れ、次元の下がった現象になると考えられる。結果は図 9 に示した。刺激周波数が自励振動周波数に近い場合に 1:1 引込みが生じ、刺激周波数が高くなるにつれ、1:2, 1:3, および 1:4 の引込みが生じた。図 10(a) に 1:1 引込みの応答とそのストロボ解析した結果を示した。また、引込みの間には不規則な応答を示す領域も得られた。特に、刺激周波数が 5Hz 以上で、刺激の強さが $0.08\mu\text{S}$ 以上の領域ではカオス応答が得られた。この領域の応答のストロボ写像は図 10(b) のような不可逆な写像関数を示した。固定点の傾きは 1 より大きく、不安定固定点になっていることがわかる。ここで得られた応答は林らの相図をよく再現した。

5 討論

神経回路網モデルの規模

現実の海馬 CA3 には 20~30 万個のニューロンが存在している [3]。しかしながら、Miles らの報告 [11] では、長軸方向へのモノシナプスによる伝搬距離は 6mm 以下である。また、CA3 から CA1 までの長さは約 $800\mu\text{m}$ である。したがって、錐体細胞の軸索の広がりには約 4.8mm^2 である。錐体細胞同士は 20~30 μm 程度の間隔で 2 列に並んでいるので、この面積内の錐体細胞数は 10000~24000 個である。さらに、抑制性シナプスが働き、興奮性シナプスの伝搬が短くなることを考えると、これより小さいニューロン集団で活動していると考えられる。また、400 μm のスライスをを用いた場合、表面の錐体細胞は死んでいることを考慮して、400 μm *800 μm の間に 600 個程度の錐体細胞が活動している。また、錐体細胞に対し、バスケット細胞の数は 10%程度である [13]。したがって、本モデルのニューロン数は現実利用されているニューロン数に比べても、少ない。

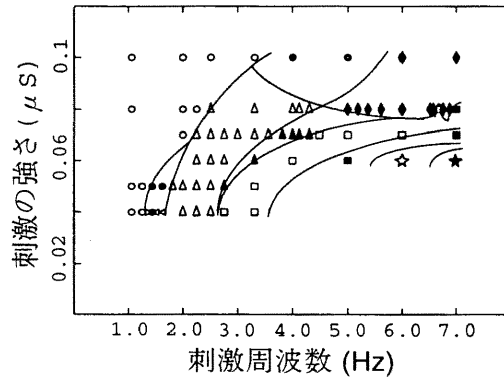


図 9: てんかん様リズム時に周期的シナプス刺激を与えた場合の応答. \circ 1:1, \triangle 1:2, \square 1:3, ∇ 1:4, \blacklozenge 1:3:4, \star 1:2:3, 黒塗は不規則応答, \blacklozenge カオス. 刺激入力前の神経回路網モデルの自励振動周波数は約 1Hz であった. 神経回路網モデルのパラメタは, $g_{Emf} = 0.0025\mu S$, $C_{PP} = 0.01\mu S$, $C_{PI} = 0.02\mu S$, $C_{IP} = 0.02\mu S$.

CA3 と CA1

本研究において構成したモデルは, CA3 を対象とした神経回路網モデルである. しかし, 基本結合は CA1 と同じものである. CA1 の錐体細胞は基本的には CA3 と同様の形状をしており, 多様な応答を示す [9]. CA1 と CA3 で大きく異なるのは, 活性の高さである. CA1 が LTP の観測によく用いられるのは, 自励振動が少なく, 現象が見やすいからである. それに比べ, CA3 は自励振動を示し, LTP の観測には向いていない. また, CA3 の結合確立は CA1 のそれに比べ高いことが報告されている [2]. つまり, 結合パターンや個々のニューロンの性質は似ているが, その神経回路網としての状態は異なっているということである. ここで構成した神経回路網モデルは CA3 の性質を反映するように, 自発放電する錐体細胞モデルを用いた. それによって, θ 様リズムやてんかん様リズム, さらに周期的シナプス入力に対する応答が再現できたので, CA3 のダイナミクスを反映したモデルであるといえる.

Cholinergic control

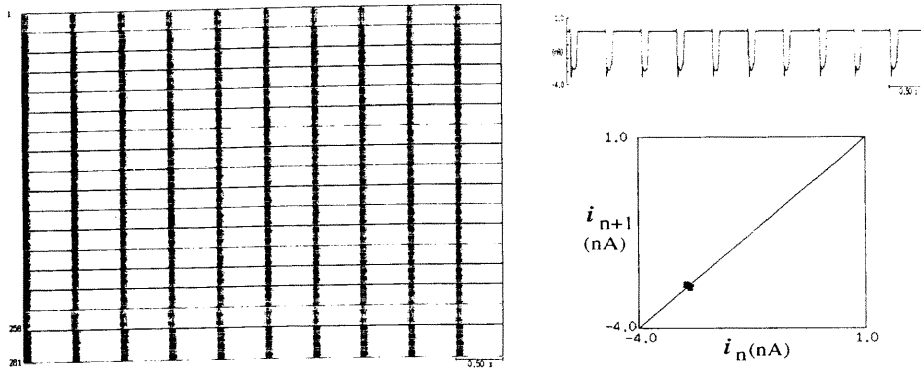
海馬 CA3 は中隔からの cholinergic input を受けている. この Ach 受容器は, nicotinic 型の速い応答ではなく, 遅い応答である. しかし, 反応の遅い muscarinic 型であるという確定はされていない. また, muscarinic 型受容器であったとしても, それによって移動するイオンは非特定の正イオンであったり, カリウムイオンであったり, カルシウムイオンである可能性もある. これに関しても, 海馬においては明らかにされていない. しかしながら, 海馬は中隔からの Ach に対してゆっくり反応するので, 中隔からの投射は平均的な場の変化をもたらすと考えられる.

CA3 のダイナミクスと機能

海馬では, θ リズムやてんかんリズムのような特徴的な振動が見られるが, これらが海馬の機能と深く関係していると考えられている. CA3 ではないが, 歯状回では θ リズムを想定した刺激パターンに特異的に有効に LTP を生じることが報告されている [6]. このことは θ 様リズムが記憶の獲得に関連していることを示唆している. 本神経回路網モデルにおいて, θ 様リズムが生じることにより, LTP が起こり, 錐体細胞同士の興奮性結合が増強されると, 不規則振動領域へ移行する. つまり, 情報の通過に伴い, 神経回路網モデルの結合が変化し, ダイナミクスの変化がもたらされる. したがって, CA3 には情報が通過した履歴が残る.

海馬では短期記憶および, それらの長期記憶への移行に関連していると考えられている. しかし, これらは CA3 だけで生じているというよりは CA1 や歯状回まで含めた海馬全体が寄与していると考えた

(a)



(b)

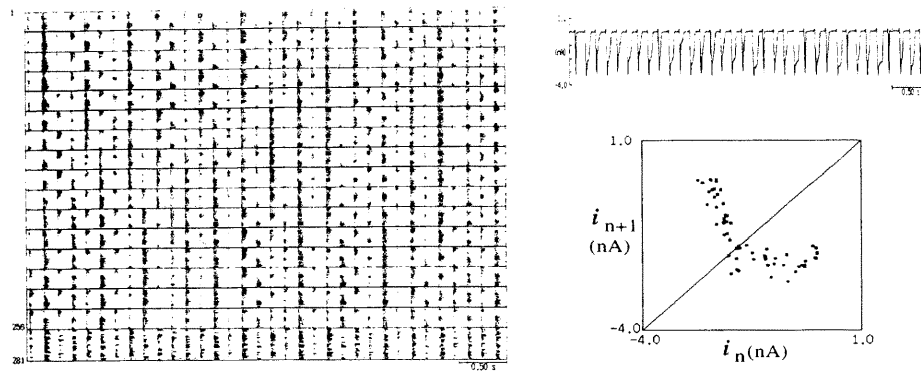


図 10: てんかん様リズムを起こしている神経回路網の周期的シナプス刺激に対する応答とそのストロボ解析. (a) 1:1 引込み. 刺激周波数は 2Hz. 刺激の強さは $0.08\mu\text{S}$. ストロボ写像は 1 つのクラスタ状となり, 1:1 引込みの性質をよく示した. (b) カオス. 刺激周波数は 6.8Hz. 刺激の強さは $0.08\mu\text{S}$. 不可逆の写像で, 不安定固定点を持った写像が得られた.

方が自然である。CA1 領域は内嗅野から歯状回、CA3 を経由して来る入力と直接の入力を受けている。この異なった経路から入力される信号は CA1 において、相互作用して、連合記憶を構成することができる。ここで、CA3 を経由する信号は、CA3 の活性の状態やダイナミクス、入力されるパターンによって様々な応答を示す。例えば、CA3 が入力信号に引き込まれると、CA1 では直接入力と同じパターンが CA3 を経由して入力されることになる。また、CA3 が不規則な応答を示すと、CA1 ではどのような LTP が生じるのか想像できないであろう。つまり、CA3 の応答が CA1 に構成される空間的なシナプス結合の増強に反映される。このことを考えても、海馬での記憶に関する情報の蓄積は CA3 のみ CA1 のみではなく、それぞれの部位に応じた役目を持っており、それらの働きが総合されて初めて、記憶が可能となる。ただし、ここでは海馬の歯状回の働きに対して考察を与えていないが、CA1、CA3 と同様に θ リズムを起こす部位であり、記憶には欠かせない部位であろう。

GABA_B

本モデルの抑制性シナプス結合は時定数の短い GABA_A 関連のシナプス入力を想定した。しかし、海馬には GABA_B 関連の時定数の長い抑制があることが知られている [14]。ここでは、考慮しなかったが、時定数の長い抑制が側抑制に働くとして考慮すると、互いの神経活動を抑制するので、てんかん様リズムのような同期した振動は生じにくくなると思われる。また、同様に θ リズムを阻害する恐れもある。これに関しては、今後、検討していく必要がある。

参考文献

- [1] Barkai, E., Bergman, R.E., Horwitz, G., and Hasselmo, M.E., 1994. Modulation of associative memory function in biophysical simulation of rat piriform cortex. *J. Neurophysiol.*, 72:659-677.
- [2] Bernard, C., and Wheal, H.V., 1994. Model of local connectivity patterns in CA3 and CA1 areas of the hippocampus. *Hippocampus*, 4:497-529.
- [3] Boss, B.D., Turlejski, K., Stanfield, B.B., and Cowan, W.M., 1987. On the numbers of neurons in fields CA1 and CA3 of the hippocampus of Sprague-Dawley and Wistar rats. *Brain Res.*, 406:280-287.
- [4] Brown, D.A. and Griffith, W.H., 1983. Persistent slow inward calcium current in voltage-clamped hippocampal neurones of the guinea-pig. *J. Physiol.*, 337:303-320.
- [5] Buzsáki, G., Horváth, Z., Urioste, R., Hetke, J., and Wise, K., 1992. High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, 256:1025-1027.
- [6] Greenstein, Y.J., Pavlides, C., and Winson, J., 1988. Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at theta rhythm periodicity. *Brain Res.*, 438:331-334.
- [7] Hayashi, H., and Ishizuka, S., 1992. Chaotic nature of bursting discharges in the *Onchidium* pacemaker neuron. *J. theor. Biol.*, 156:269-291.
- [8] Hayashi, H., and Ishizuka, S., 1995. Chaotic responses of the hippocampal CA3 region to a mossy fiber stimulation in vitro. *Brain Res.*, 686:194-206.
- [9] Jensen, M.S., Azouz, R., and Yaari, Y., 1994. Variant firing patterns in rat hippocampal pyramidal cells modulated by extracellular potassium. *J. Neurophysiol.*, 71:831-839.
- [10] Mathieu, P.A., and Roberge, F.A., 1971. Characteristics of pacemaker oscillation in *Aplysia* neurons. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 49:787-795.

- [11] Miles,R., Traub,R.D., and Wong,R.K.S., 1988, Spread of synchronous firing in longitudinal slices from the CA3 region of the hippocampus, *J.Neurophysiol.*, 60:1481-1496.
- [12] Miles,R., 1990, Synaptic excitation of inhibitory cells by single CA3 hippocampal pyramidal cells of the guinea-pig in vitro, *J.Physiol.*, 428:61-77.
- [13] Misgeld,U., and Frotscher,M., 1986, Postsynaptic-GABAergic inhibition of non-pyramidal neurons in the guinea-pig hippocampus, *Neuroscience*, 19:193-206.
- [14] Thompson,S.M., 1994, Modulation of inhibitory synaptic transmission in the hippocampus, *Neurobiol.*, 42:575-609.
- [15] Traub,R.D., Wong,R.K.S., Miles,R., and Michelson,H., 1991, A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances. *J.Neurophysiol.* 66:635-650.